

細見 英里子 内容の要旨

氏 名	細見 英里子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第 1346 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 1 項第 3 号に該当
学位申請論文タイトル及び掲載誌	
食欲および胃排出能に対するペプチド YY とコレシストキニンの相互作用について	
Thesis	
学位審査委員（主査）教授 持木 彫人	
（副査）教授 丸山 敬、教授 今枝 博之、教授 松田 昌文	

論文内容の要旨

【目的】

肥満は今や地球規模の問題である。肥満を予防あるいは治療するためには食欲の調節が極めて重要だが、近年、食欲調節のシステムとして消化管ホルモンの作用と役割が注目されている。食欲調節作用を持つ消化管ホルモンの多くは食欲抑制ホルモンであり、コレシストキニン (cholecystokinin, CCK) とペプチド YY (Peptide tyrosine tyrosine, PYY) は臨床的にも注目されている食欲調節ホルモンである。CCK は食事摂取後直ちに血中濃度が上昇し 10 分前後にピークに達し 2 時間前後上昇が持続することが認められている。一方 PYY は食後 15 分以内に分泌が開始され 90 分前後で最高値に達し、その後 6 時間、血中濃度高値が持続する。この 2 つの消化管ホルモンが食後に血中濃度が上昇するが、2 時間前後同時間帯で血中濃度の高い状態が重なっている。これらの血中動態より食欲抑制作用のある両者間に相互作用あるいは協調作用を生じて食欲をより効果的に抑制し食行動の停止を誘導している可能性がある。今回、著者らはラットを用いた動物実験において、CCK と PYY の連続投与を行い、これら 2 つのホルモン間において食欲抑制及び胃排出能に対して相互作用の有無、さらに PYY と CCK の相互作用が関与する脳内食欲調節機序を明らかにする。

【方法】

8 週齢の SD 雄性ラットを 24 時間絶食させ、摂餌量測定と胃排出能の測定を行った。

摂餌量測定は摂餌開始直前に生理食塩水(コントロール群)または CCK、PYY を腹腔内投与した。PYY と CCK の相互作用を検討する実験では、CCK 投与の 20 分後に PYY を腹腔内投与した。自由摂食とし初回腹腔内投与後 1 時間と 2 時間の残った餌量を測定し、摂餌前後の飼料重量の差を摂餌量として計算した。胃排出能の測定は餌とガラスビーズの混合食(4 g : 5 g 10 ml 蒸留水)1 mL をポリエチレンチューブにて胃内に投与、直後に生理食塩水(コントロール群)または CCK、PYY を腹腔内投与した。PYY と CCK の相互作用を検討する実験では、PYY は CCK の 20 分後に腹腔内投与した。初回腹腔内投与 1 時間後または 2 時間後に胃を摘出し、胃内残渣を測定し胃排出率を算出した。

また、食欲関連中枢への影響を検討するために神経活性化の指標である c-Fos 蛋白の発現を免疫染色法にて同定し PYY と CCK、PYY+CCK 投与の影響を評価した。

【結果】

PYY 単独投与による用量依存的摂餌量測定では摂餌開始後 1 時間では PYY 25~2500 pmol/kg の濃度で摂餌量の減少を認め、PYY 125 pmol/kg では 33 %の摂餌量抑制($p<0.05$)、PYY 250 pmol/kg では 41 %の摂餌量抑制($p<0.01$)を認めた。摂餌開始後 2 時間では PYY による摂餌量抑制は傾向として認められるものの有意な差は認めなかった。PYY を腹腔内投与した時の 1 時間の胃排出能への影響では PYY 25~2500 pmol/kg の濃度で胃排出率の低下を認めたが、コントロール群 76.3 ± 3.22 %に対し PYY 250 pmol/kg では 38.6 ± 6.96 %と胃排出抑制($p<0.05$)を認めた。次に 2 時間の胃排出能への影響についても PYY 125~2500 pmol/kg で有意な胃排出抑制を認め、最も胃排出抑制の強い PYY 250 pmol/kg ではコントロール群 80.9 ± 3.13 %に対し 41.8 ± 3.84 %と胃排出抑制($p<0.05$)を認めた。

次に、PYY と CCK の相互作用について検討したが、PYY 250 pmol/kg、CCK 10 nmol/kg の単独投与でもコントロール群に対しそれぞれ 24 %、36 %の摂餌量抑制($p<0.01$ 、 $p<0.01$)を認めたが、PYY 250 pmol/kg と CCK 10 nmol/kg の併用では 53 %の摂餌量抑制($p<0.01$)があり、単独投与に比較して抑制作用は増強された。

同様に PYY と CCK の併用効果の 2 時間摂餌量への影響も PYY 250 pmol/kg では 27 %の摂餌量抑制($p<0.01$)、CCK 10nmol/kg では 39 %の摂餌量抑制($p<0.01$)を認め、PYY と CCK の併用では 59 %の抑制($p<0.01$)を生じ、PYY 250 pmol/kg 単独投与と比較しても 43 %($p<0.01$)の、CCK10 nmol/kg 単独投与に対しても 33 %の有意な摂餌量抑制($p<0.01$)を認めた。すなわち PYY や CCK 単独の作用に比べ PYY と CCK を併用することでより強い摂餌量抑制作用を生じることが示された。

さらに PYY 250 pmol/kg と CCK 10 nmol/kg 併用での胃排出能への影響では、コントロール群 76.0 ± 4.11 %に対し PYY 250 pmol/kg では 49.9 ± 4.16 %の胃排出抑制($p<0.01$)、CCK 10 nmol/kg では 42.1 ± 6.21 %の胃排出抑制($p<0.01$)を認め、PYY と CCK の併用群では 16.7 ± 4.90 %($p<0.01$)であり、さらに PYY や CCK 単独投与と比較してもより強い抑制を認めており($p<0.01$)、PYY または CCK 単独投与に比べ PYY と CCK を併用することでより強い胃排出抑制作用を生じることが示唆される結果であった。

脳神経における c-Fos 蛋白の発現を評価して PYY と CCK の併用効果の中枢神経への影響についても検討した。まず CCK 単独による刺激では脳内においては延髄孤束核 (the nucleus tractus solitaries、NTS)、視床下部室傍核 (the paraventricular hypothalamic nucleus、PVN)、視床下部腹内側核 (the ventromedial hypothalamic nucleus、VMN)にて c-Fos 陽性蛋白発現が有意($p<0.05$)に増加し、視床下部背内側核 (the dorsomedial hypothalamic nucleus、DMN)では有意ではなかったが増加傾向を認めた。一方、PYY 群では NTS、PVN、VMN、DMN の神経核において c-Fos 陽性細胞の増加を認め、DMN においてのみ有意($p<0.01$)であった。しかし、PYY と CCK 併用群においては NTS、PVN、VMN、DMN のすべてにおいてコントロール群に比べて有意な増加を認めた。NTS と PVN においては PYY 群や CCK 群と比較しても c-Fos 陽性細胞の増加を認め、PYY 群との比較においては有意な増加を認めている。すなわち、食欲抑制中枢においても PYY と CCK の併用において単独投与より強い興奮を生じることが示唆されている。

【結論】

PYY と CCK が同時に作用すると胃排出と食欲がより強く抑制されることを示唆している。この現象は、食餌摂取によって CCK の放出に続いて PYY が血中に放出され血中濃度が CCK と共に一定時

間上昇することの生理的意義を示唆するものである。すなわち、PYY と CCK の血中濃度の上昇によって、両者の相互作用が食後の一定時間に生じ食後の満腹感形成に関与していることを示唆している。